

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 19 JAN 2005

VMPCT PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 59 338.1

Anmeldetag: 17. Dezember 2003

Anmelder/Inhaber: Heraeus Kulzer GmbH & Co KG,
63450 Hanau/DE

Bezeichnung: Antimikrobieller Nanosilber-Zusatz für polymeri-
sierbare Dentalmaterialien

IPC: A 61 K 6/08

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 18. Juni 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hintermeier

Unser Zeichen: P10348

16. Dezember 2003

Patentanmeldung

Heraeus Kulzer GmbH & Co. KG

Antimikrobieller Nanosilber-Zusatz für polymerisierbare Dentalmaterialien

Patentansprüche

1. Polymerisierbares Dentalmaterial, welches Silberpartikel enthält, die einen Primärpartikeldurchmesser < 40 nm aufweisen.
2. Dentalmaterial nach Anspruch 1, bei dem die Silberpartikel einen Primärpartikeldurchmesser von 1 – 40 nm aufweisen.
3. Dentalmaterial nach Anspruch 2, bei dem die Silberpartikel einen Primärpartikeldurchmesser von 1 – 20 nm aufweisen.
4. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei dem die Silberpartikel homogen in den Dental-Werkstoff eingearbeitet sind.
5. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei dem die Silberpartikel nicht agglomeriert sind.
6. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei dem die Silberpartikel zur Einarbeitung mit einer Oberflächenmodifizierung versehen sind.
7. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei dem die Silberpartikel in Form einer Acrylat-Dispersion in den Dentalwerkstoff eingebracht werden.
8. Dentalmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei dem die Silberpartikel nicht auf Träger- oder Hilfssubstanzen aufgebracht sind.

9. Verwendung eines Dentalmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 8, als Füllungskomposit.
10. Verwendung eines Dentalmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 8, als Adhaesiv.
11. Verwendung eines Dentalmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 8, als Prothesenbasismaterial.
12. Verwendung eines Dentalmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 8, als Werkstoff für künstliche Zähne.
13. Verwendung eines Dentalmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 8, als Kronen- und Brücken-Verblendkomposite.
14. Verwendung eines Dentalmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 8, als Fissurenversiegler.
15. Verwendung eines Dentalmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 8, als Bestandteil eines Dentalschutzlackes für die oberflächliche Behandlung von natürlichen Zähnen.

Unser Zeichen: P10348

16. Dezember 2003

Patentanmeldung

Heraeus Kulzer GmbH & Co. KG

Antimikrobieller Nanosilber-Zusatz für polymerisierbare Dentalmaterialien

Die Erfindung betrifft polymerisierbare Dentalmaterialien enthaltend elementares Silber als antimikrobiellen Zusatz.

Polymerisierbare Dentalmaterialien, wie z. B. Füllungskomposite, zeigen bei der Polymerisationsreaktion einen gewissen Volumenschrumpf, welcher sich zwar durch die geschickte Auswahl der Monomere und die Zugabe von anorganischen Füllstoffen deutlich reduzieren, aber nicht völlig vermeiden lässt. Durch diesen Schrumpf kann es trotz Verwendung von Adhäsiven, welche eine optimale Anbindung des Füllungswerkstoffes an die Zahnschmelze gewährleisten sollen, zur Randspaltbildung, und in deren Folge zur Besiedlung mit Mikroorganismen und damit zu Sekundärkaries kommen.

Hier zeigt sich ein Vorteil des traditionellen Dentalwerkstoffes Silberamalgam, der trotz seiner ausgeprägten Neigung zur Randspaltbildung aufgrund der antimikrobiellen Eigenschaften seiner Inhaltsstoffe keine oder nur selten eine Sekundärkaries zulässt.

Um diesem Mangel der Füllungskomposite abzuweichen, findet man in der Literatur und in Patenten zahlreiche Hinweise auf keimtötende Additive wie z.B. Antibiotika. Nicht unproblematisch wären auch die bei weiter Verbreitung von Antibiotika zu erwartenden Resistenzen der Mundflora. Außerdem ergibt sich ein praktisches Problem für die Hersteller vor der Vermarktung, denn die zulassungsrechtlichen Rahmenbedingungen durch die Antibiotika-Zugabe können sich ändern: Aus einem Medizinprodukt wird ein Arzneimittel mit deutlich aufwendigeren Zulassungsverfahren.

Silber ist als keimtötendes Additiv bekannt. Das Silber wird allerdings in der Regel nicht elementar, sondern in Form von Gläsern (US 6,593,260 B2; Ishizuka Garasu Kabushiki Kaisha), Kern-Schale-Partikeln (US 5,180,585, Du Pont de Nemours), Co-Dotierungen auf Kieselsäure (EP 1 083 146 A1, Degussa), komplexen Silberverbindungen (US 5,985,308, Westham Technologies) aufgebracht auf Zeolithen etc. eingesetzt.

Es sind ferner poröse Silber-Partikel mit Durchmessern im unteren Mikrometerbereich bekannt (DE 101 46 050 A1, WO 03/024494 A1, DE 102 05 600 A1, WO 02/17984 A1).

Die vorgeschlagenen Silberpartikel sind in der Regel einige Mikrometer groß und zudem meistens noch aggregiert/agglomeriert. Das Material besitzt somit stets eine dunkle Eigenfarbe. Der Einsatz in zahnfarbenen Dentalmaterialien kommt daher für die meisten der in diesen Dokumenten beschriebenen Silbermaterialien nicht in Betracht, da selbst in geringen Konzentrationen Produkteigenschaften wie Farbe und Transparenz negativ beeinflusst werden können.

Zur Vermeidung solcher Nachteile wird ein polymerisierbares Dentalmaterial vorgeschlagen, welches als antimikrobiellen Zusatz nanoskalige Silber-Partikel enthält, die

- einen Primärpartikeldurchmesser <40 nm, vorzugsweise 1-40 nm, besonders 1-20 nm) aufweisen. (Damit bewirken sie keine lichtoptischen Brechungs- und Beugungseffekte).

Bevorzugt weisen die Partikel mindestens eines der folgenden weiteren Merkmale auf bzw. nicht auf, nämlich dass sie:

- homogen in den Dental-Werkstoff eingearbeitet sind und damit keine oberflächliche Beschichtung darstellen. Aus diesem Grund kann durch die z.B. bei Füllungsmaterialien natürlicherweise eintretende Abnutzung der Beschichtung kein Wirkungsverlust eintreten. Das Bulk-Material stellt stets eine Art Silber-Depot dar, aus dem Silber nach außen diffundieren kann oder durch Lösungsprozesse verbraucht wird. Damit ist eine Langzeitwirkung garantiert.
- nicht-agglomeriert sind, denn eine Agglomeration würde zu optisch negativen Effekten führen,
- nicht auf Träger- oder Hilfssubstanzen aufgebracht sind;
- zur Einarbeitung mit einer Oberflächenmodifizierung versehen sind;
- in Form einer Acrylat-Dispersion in den Dentalwerkstoff eingebracht werden .

Das vorgeschlagene Material hat folgende Vorteile:

1. Die nanoskaligen Partikeldurchmesser bewirken eine sehr hohe spezifische Oberfläche. Dadurch kann die gesamte Silberkonzentration im Füllungskomposit relativ niedrig gehalten werden, und die antimikrobielle Langzeitwirkung ist dennoch gesichert.
2. Die Nanopartikel erscheinen im Licht nicht schwarz oder grau, wie man es von Silber gewöhnt ist, sondern beeinträchtigen die Farbe des Dentalmaterials nicht. Die Transparenz des Materials wird nicht wesentlich vermindert, da die Partikelgröße die Wellenlänge des sichtbaren Lichtes unterschreitet ($< 1/20$ des spektralem Bereichs 420 bis 750 nm).
3. Ein Problem bei der Anwendung von Silber ist, dass zu hohe Konzentrationen von Silberionen toxisch wirken können (DE 102 05 600 A1). Die Bildung hoher Konzentrationen löslicher Silberverbindungen ist daher nicht erwünscht. Mit dem vorgeschlagenen Material kann es zu diesen Problemen nicht kommen.

Ein für die erfindungsgemäßen Materialien geeignetes nanoteiliges Silber wird z.B. von der Firma Bio-Gate Bioinnovative Materials in Nürnberg angeboten. Als Anwendungsvorschläge werden die Beschichtung von Textilien, Geweben, Materialien zum Implantieren in Knochen sowie Kleb- und Beschichtungsstoffe genannt.

Das Silber ist vorzugsweise zu 0,05 bis 0,5 % im Dentalmaterial enthalten.

Die erfindungsgemäßen Materialien eignen sich auf dem Dentalgebiet z.B. als Füllungskomposite, Prothesenbasismaterialien, Adhäsive, Kronen- und Brücken-Verblendkomposite, sowie als Werkstoffe für künstliche Zähne.

Das folgende Ausführungsbeispiel dient der Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf zu beschränken:

Von dem dentalen Füllungskompositmaterial „Venus/Heraeus Kulzer“ mit den Komponenten:

- A Monomere auf Acrylat-Basis
- B Dentalglas als anorganischer Füllstoff, Partikelgröße ca. $1\mu\text{m}$
- C Kieselsäure als anorganischer Füllstoff, Primärpartikelgröße $< 40\text{ nm}$
- D Stabilisatoren, Initiatoren

wird eine Probe genommen und mit einer Lampe „Translux Energy“ ausgehärtet.

In die übrige Masse werden Ag-Nanoteilchen (Firma BioGate, Erlangen), mittlerer Durchmesser ca. 5 nm, in einer Konzentration von ca. 50 ppm in einem Kneeter 30 Minuten homogen eingearbeitet.

Eine weitere Probe wird entnommen und mit einer Lampe „Translux Energy“ ausgehärtet.

Es zeigt sich kein Farbunterschied der beiden gehärteten Proben.

Selbstverständlich ist es möglich, die Silber-Nanoteilchen bzw. deren Dispersion auch bereits während des Produktionsprozesses des Füllungskomposits an geeigneter Stelle einzuarbeiten.

Unser Zeichen: P10348

16. Dezember 2003

Zusammenfassung

Polymerisierbares Dentalmaterialien, welches als antimikrobiellen Zusatz Silber-Partikel enthält, die einen Primärpartikeldurchmesser < 40 nm aufweisen, eignen sich z.B. als Füllungskomposite, Prothesenbasismaterialien, Adhäsive, Kronen- und Brücken-Verblendkomposite sowie als Werkstoffe für künstliche Zähne.